

Introducción

Existen varios modelos que intentan definir la dinámica del desarrollo de tumores cancerígenos. Algunos involucran el crecimiento del tumor y la interacción de células tumorales con virus oncolíticos (son virus que afectan y matan específicamente células cancerígenas pero no normales).

La viroterapia oncolítica puede facilitar la destrucción de las células tumorales cuando se administra quimioterapia (uso de drogas para tratar una enfermedad) y radioterapia. Es un tipo de terapia dirigida. También se llama terapia vírica, terapia vírica oncolítica, y viroterapia. El efecto oncolítico resulta de al menos 3 tipos de interacción huésped (ser atacado)-virus (agente causal) En cuyo caso los huéspedes son las células cancerígenas.

El primero involucra la replicación cíclica viral en las células tumorales, que conlleva a la muerte de estas, consecuentemente a la reducción del tumor y potencialmente a su eliminación. El segundo involucra una reproducción de bajo nivel del virus que implica la producción de la proteína citotoxina que causa daño a las células del tumor.

El tercero involucra la infección de las células cancerígenas que causa inmunidad antitumoral. La infección viral causa inflamación y penetración de linfocitos al tumor y los antígenos virales (antígenos: cualquier sustancia que haga que el cuerpo produzca anticuerpos) excitan la sensibilidad de las TNF para matar las células tumorales, abreviatura del inglés *tumor necrosis factor*, es una proteína del grupo de las citocinas secretadas por las células del sistema inmunológico y que tienen un efecto antitumoral

A pesar que los últimos 2 tipos de terapia son prometedoras, la primera es la estrategia mas efectiva actualmente, ya que no es indirecta, si no que se basa en lisis de las células cancerosas por un virus oncolítico.

El factor de necrosis tumoral fue descubierto casualmente por William Coley (1893) que observó que en los pacientes con cáncer que desarrollaban una infección bacteriana se inducía una necrosis tumoral. En la esperanza de curar el cáncer, Coley trató a pacientes con cáncer con el sobrenadante de algunos cultivos bacterianos. Las inyecciones de este sobrenadante, (llamadas toxinas de Coley) mostraron una cierta actividad en la necrosis tumoral, pero tenían efectos secundarios muy graves. Hubo que esperar hasta 1975 cuando se demostró que el sobrenadante de Coley tenía en realidad unas endotoxinas bacterianas que estimulaban a las células del sistema inmunológico a que secretaran una sustancia que sí tenía un efecto antitumoral, siendo bautizada por este motivo como factor de necrosis tumoral.

Wodarz describe la evolución de tumores bajo inyección viral, presenta un modelo con interacción entre células del sistema inmune y dos tipos de células tumorales (las que son infectadas por algún virus oncolítico y las que son susceptibles a la infección por ser cancerígenas).

El modelo siguiente está basado en el modelo de Wodarz pero se considera solo la muerte directa de las células tumorales por efecto de un virus oncolítico sin tomar en cuenta el efecto células del sistema inmune. En contraste al modelo original de Wodarz, exhibe todas las posibles respuestas de la infección por virus oncolíticos.

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= f_{1(X,Y)}X - g(X,Y)Y, & f_{1(X,Y)} &= r_1(1 - (X + Y)/K) - d, \\ \frac{dY}{dt} &= f_{2(X,Y)}Y + g(X,Y)Y, & f_{2(X,Y)} &= r_2(1 - (X + Y)/K) - a, \\ & & g(X,Y) &= bX\end{aligned}$$

Donde $X(t)$ es la cantidad de células tumorales no infectadas y $Y(t)$ la cantidad de células infectadas con el virus, r_1, r_2, d, a, b, K son parámetros no negativos.

$g(X,Y)$ es una respuesta funcional, en éste caso es el numero de presas consumidas por depredadores por unidad de tiempo para una determinada cantidad de presas X , depredadores Y , es decir, la cantidad de células no infectadas que son infectadas por unidad de tiempo por el virus que liberan las infectadas, similar a la ley de acción de las masas, se asume que la abundancia del virus es proporcional al número de células infectadas y que el virus es heredado cuando una célula infectada se replica en 2, ya que los virus se integran al genoma de la célula, pero incluso si no, existe gran probabilidad de que se transmita a ambas.

Se asume que $f_i(X, Y) \ i = 1$, es la tasa con la que crecen las células tumorales no infectadas por unidad de tiempo, la cual es una especie de función logística donde d es la tasa de mortalidad natural de las células, r_1 es la tasa de crecimiento que se ve afectada por la capacidad de carga K del tumor, es decir, el número máximo de células infectadas y no infectadas que pueden ocuparlo.

Similarmemente $f_i(X, Y) \ i = 2$ es la tasa con la que crecen las células tumorales infectadas por unidad de tiempo, la cual es también una especie de función logística donde a es la tasa de mortalidad natural de las células, r_2 es la tasa de crecimiento que se ve afectada por la capacidad de carga K del tumor.

Explícitamente el modelo es el siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= (r_1(1 - (X + Y)/K) - d)X - bXY, \\ \frac{dY}{dt} &= (r_2(1 - (X + Y)/K) - a)Y + bXY\end{aligned}$$

Adimensionalización del modelo con $d=0$.

La mortalidad natural explícita d , puede ser eliminada sin pérdida de generalidad (i.e., $d = 0$), ya que ambos sistemas tendrán un retrato fase topológicamente equivalente, con la finalidad de tener el menor número de parámetros posible, con la misma finalidad también se puede escalar el tiempo y las variables que dependen de este.

Dado $d=0$, sea: $\tau = r_1 t$ $d\tau = r_1 dt$ Entonces

$$\frac{dX}{d\tau} = (1 - (X + Y)/K)X - \frac{1}{r_1} bXY,$$

$$\frac{dY}{d\tau} = \frac{1}{r_1} (r_2(1 - (X + Y)/K) - a)Y + \frac{1}{r_1} bXY$$

Sea: $X = Kx$ $dX = Kdx$ y $Y = Ky$ $dY = Kdy$

$$\frac{Kdx}{d\tau} = (1 - (x + y))Kx - \frac{1}{r_1} bK^2xy,$$

$$\frac{Kdy}{d\tau} = \frac{1}{r_1} (r_2(1 - (X + Y)) - a)Ky + \frac{1}{r_1} bK^2xy$$

Y haciendo $\gamma = r_2/r_1$, $\beta = bK/r_1$, $\delta = a/r_1$. El sistema queda

$$\frac{dx}{d\tau} = (1 - (x + y))x - \beta xy,$$

$$\frac{dy}{d\tau} = (\gamma(1 - (x + y)) - \delta)y + \beta xy \quad \text{donde } \beta > 0$$

Para el cual se tienen los siguientes puntos fijos:

$$P_1 = (0, 0)$$

$$P_2 = \left(0, 1 - \frac{\delta}{\gamma}\right)$$

$$P_3 = (1, 0)$$

$$P_4 = \left(\frac{\delta + \beta\delta - \beta\gamma}{\beta(1 + \beta - \gamma)}, \frac{\beta - \delta}{\beta(1 + \beta - \gamma)}\right)$$

Los puntos de bifurcación que se obtienen son

$$P_4 = P_3 = (1, 0) \text{ cuando } \delta = \beta$$

$$P_2 = P_1 = (0, 0) \text{ cuando } \delta = \gamma$$

$$P_4 = P_2 = \left(0, \frac{1}{\beta+1}\right) \text{ cuando } \gamma = \delta \frac{(\beta+1)}{\beta} \quad \text{s.q. } \delta \neq \beta$$

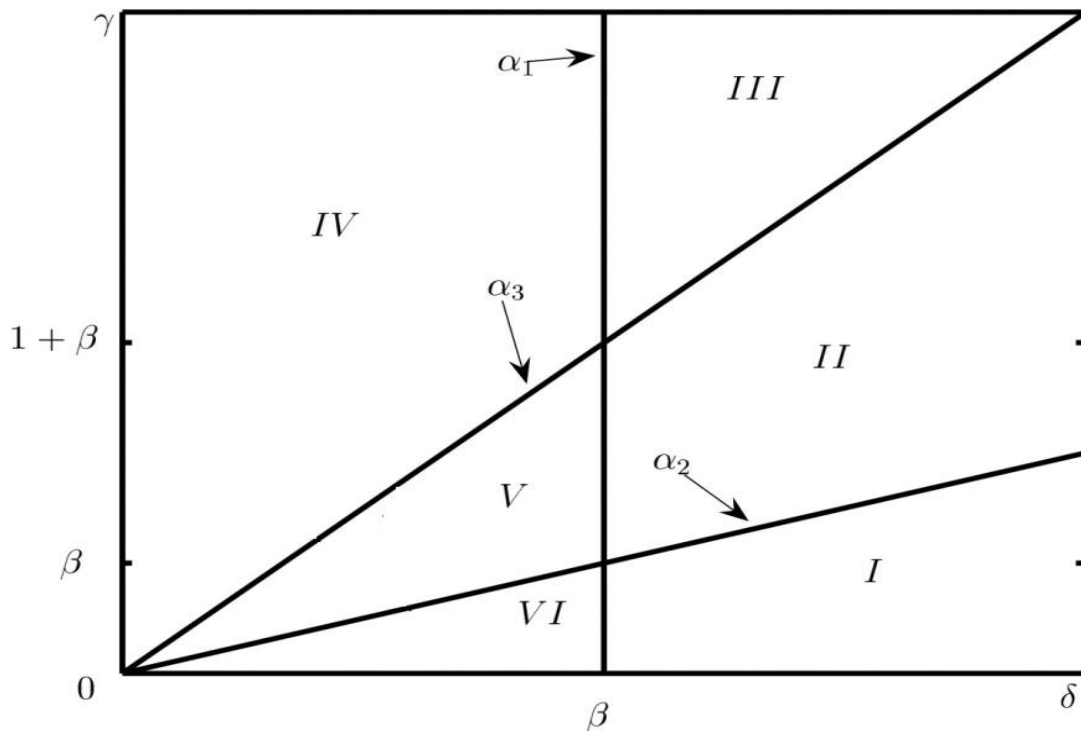
Retrato Fase- parámetro del modelo adimensionalizado.

El retrato fase- parámetro se puede dividir en 6 dominios, cuyo análisis en principio será sin contemplar sus fronteras, topológicamente diferentes del espacio paramétrico (δ, γ, β) acotados por las fronteras $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$, tal que:

$$\alpha_1 = \{(\delta, \gamma, \beta): \delta = \beta\},$$

$$\alpha_2 = \{(\delta, \gamma, \beta): \gamma = \delta\},$$

$$\alpha_3 = \{(\delta, \gamma, \beta): \gamma = \delta (\beta + 1)/\beta\}.$$



Dado que para el dominio I, $\delta > \beta \cap \delta > \gamma$

Dado que para el dominio II, $\delta < \gamma < \frac{\delta(\beta+1)}{\beta} \cap \delta > \beta$

$$\rightarrow \beta < \delta < \gamma < \delta + \frac{\delta}{\beta} \cap \frac{\delta}{\beta} > 1$$

Dado que para el dominio III, $\gamma > \frac{\delta(\beta+1)}{\beta} \cap \delta > \beta$

$$\gamma > \delta + \frac{\delta}{\beta} \cap \delta + \frac{\delta}{\beta} > \delta + 1 \rightarrow \gamma > \delta + \frac{\delta}{\beta} > \delta + 1$$

Además $\gamma > \beta$

$$\rightarrow \gamma > \delta + 1$$

$$\rightarrow \gamma - \delta > 1, s.q. \delta > \beta$$

Ya que $\gamma > \delta + 1 > \delta > \beta$

Dado que para el dominio IV, $\gamma > \frac{\delta(\beta+1)}{\beta} \cap \delta < \beta$

$$\gamma > \frac{\delta(\beta+1)}{\beta} \cap \delta < \beta$$

$$\rightarrow \frac{\gamma}{\delta} > \frac{(\beta+1)}{\beta} > 1 \cap \delta < \beta$$

$$\gamma > \delta \cap \delta < \beta$$

Dado que para el dominio V, $\delta < \gamma \cap \gamma < \frac{\delta(\beta+1)}{\beta} \cap \delta < \beta$

$$\delta < \gamma < \delta + \frac{\delta}{\beta} \cap \frac{\delta}{\beta} < 1$$

$$\rightarrow \delta < \gamma < \delta + \frac{\delta}{\beta} < \delta + 1$$

$$0 < \gamma - \delta < 1, s.q. \delta < \beta$$

Dado que para el dominio VI, $\gamma < \delta < \beta$

Análisis de estabilidad del sistema

Localmente a los puntos fijos el sistema se aproxima al siguiente

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{bmatrix} = \mathfrak{J}_{2 \times 2} \begin{bmatrix} x - x_n \\ y - y_n \end{bmatrix}$$

Donde $\dot{x} = \frac{dx}{d\tau}$, $\dot{y} = \frac{dy}{d\tau}$, (x_n, y_n) es un punto fijo,

$$\mathfrak{J} = \begin{bmatrix} 1 - 2x_0 - y_0 - \beta y_0 & -x_0 - \beta x_0 \\ -\gamma y_0 + \beta y_0 & \gamma - \gamma x_0 - 2\gamma y_0 + \beta x_0 - \delta \end{bmatrix}$$

Para el punto fijo $P_1 = (0, 0)$ $\mathfrak{J} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \gamma - \delta \end{bmatrix}$

$$\text{Tr} \mathfrak{J}_{P_1} = 1 + \gamma - \delta$$

$$\text{Tr}^2 \mathfrak{J}_{P_1} - 4|\mathfrak{J}_{P_1}| = (1 - \gamma + \delta)^2 > 0$$

$$|\mathfrak{J}_{P_1}| = \gamma - \delta$$

Región I $|\mathfrak{J}_{P_1}| < 0$ $\text{Tr} \mathfrak{J}_{P_1}$ positivo o negativo pero no interesa.

Región II $|\mathfrak{J}_{P_1}| > 0$ $\text{Tr} \mathfrak{J}_{P_1} > 0$

Región III $|\mathfrak{J}_{P_1}| > 0$ $\text{Tr} \mathfrak{J}_{P_1} > 0$

Región IV $|\mathfrak{J}_{P_1}| > 0$ $\text{Tr} \mathfrak{J}_{P_1} > 0$

Región V $|\mathfrak{J}_{P_1}| > 0$ $\text{Tr} \mathfrak{J}_{P_1} > 0$

Región VI $|\mathfrak{J}_{P_1}| < 0$ $\text{Tr} \mathfrak{J}_{P_1}$ positivo o negativo pero no interesa.

Para el punto fijo $P_2 = \left(0, 1 - \frac{\delta}{\gamma}\right) = \left(0, \frac{\gamma - \delta}{\gamma}\right)$, $\mathfrak{I} = \begin{bmatrix} \frac{\delta + \beta\delta - \beta\gamma}{\gamma} & 0 \\ \beta + \delta - \gamma - \frac{\beta\delta}{\gamma} & \delta - \gamma \end{bmatrix}$

$$|\mathfrak{I}_{P_2}| = \frac{(\delta - \gamma)(\delta + \beta(\delta - \gamma))}{\gamma} \quad \text{Tr} \mathfrak{I}_{P_2} = \frac{(\delta - \gamma)(\beta + \gamma) + \delta}{\gamma}$$

$$\text{Tr}^2 \mathfrak{I}_{P_2} - 4|\mathfrak{I}_{P_2}| = \left(\frac{\delta(1 + \beta - \gamma) + \gamma(-\beta + \gamma)}{\gamma} \right)^2 > 0$$

Como $\delta > \gamma \rightarrow \frac{\delta}{\gamma} > 1 \rightarrow y_2 < 0$ Por lo tanto este punto en la región I, VI es irrelevante.

Región I

$$|\mathfrak{I}_{P_2}| > 0 \quad \text{Tr} \mathfrak{I}_{P_2} > 0 \quad \text{ya que } \delta > \gamma \rightarrow y_2 < 0$$

Región II $|\mathfrak{I}_{P_2}| < 0$ Ya que $(\delta - \gamma) < 0, (\delta + \beta(\delta - \gamma)) > 0$ Prueba:

$$\gamma < \frac{\delta(\beta + 1)}{\beta} \rightarrow \gamma < \delta \left(1 + \frac{1}{\beta}\right) \rightarrow \frac{\gamma}{\delta} < 1 + \frac{1}{\beta}$$

$$\frac{\gamma}{\delta} - 1 < \frac{1}{\beta} \rightarrow \frac{\gamma - \delta}{\delta} < \frac{1}{\beta} \rightarrow \beta(\gamma - \delta) < \delta \rightarrow \beta(\delta - \gamma) + \delta > 0$$

$\text{Tr} \mathfrak{I}_{P_2}$ Pero no interesa .

Región III $|\mathfrak{I}_{P_2}| > 0$ Ya que $(\delta - \gamma) < 0, (\delta + \beta(\delta - \gamma)) < 0$ Prueba:

$$\gamma > \frac{\delta(\beta + 1)}{\beta} \rightarrow \gamma > \delta \left(1 + \frac{1}{\beta}\right) \rightarrow \frac{\gamma}{\delta} > 1 + \frac{1}{\beta}$$

$$\frac{\gamma}{\delta} - 1 > \frac{1}{\beta} \rightarrow \frac{\gamma - \delta}{\delta} > \frac{1}{\beta} \rightarrow \beta(\gamma - \delta) > \delta \rightarrow \beta(\delta - \gamma) + \delta < 0$$

$Tr\mathfrak{S}_{P_2} < 0$ ya que $Tr\mathfrak{S}_{P_2} < -\gamma$ Prueba:

$$\frac{(\delta - \gamma)(\beta + \gamma) + \delta}{\gamma} < -\gamma \rightarrow (\delta - \gamma)(\beta + \gamma) + \delta < -\gamma^2 \rightarrow \beta\delta - \beta\gamma + \gamma\delta + \delta < 0$$

$$\rightarrow \delta(\beta + \gamma + 1) - \beta\gamma < 0 \rightarrow \delta(\beta + \gamma + 1) < \beta\gamma \rightarrow \frac{\delta}{\beta}(\beta + \gamma + 1) < \gamma \rightarrow \gamma > \frac{\delta}{\beta}(\beta + 1)$$

Región IV $|\mathfrak{S}_{P_2}| > 0$ Ya que $(\delta - \gamma) < 0$, $(\delta + \beta(\delta - \gamma)) < 0$ (la prueba se hizo con la región III).

$Tr\mathfrak{S}_{P_2} < 0$ ya que $Tr\mathfrak{S}_{P_2} < -\gamma$ (la prueba se hizo con la región III).

Región V $|\mathfrak{S}_{P_2}| < 0$ Ya que $(\delta - \gamma) < 0$, $(\delta + \beta(\delta - \gamma)) > 0$ (la prueba se hizo con la región II).

$Tr\mathfrak{S}_{P_2}$ no interesa.

Región VI $|\mathfrak{S}_{P_2}| > 0$ $Tr\mathfrak{S}_{P_2} > 0$ ya que $\delta > \gamma \rightarrow y_2 < 0$

Para el punto $P_3 = (1, 0)$, $\mathfrak{S} = \begin{bmatrix} -1 & -1 - \beta \\ 0 & \beta - \delta \end{bmatrix}$

$$|\mathfrak{S}_{P_3}| = -\beta + \delta \quad Tr\mathfrak{S}_{P_3} = -1 + \beta - \delta \quad Tr^2\mathfrak{S}_{P_3} - 4|\mathfrak{S}_{P_3}| = (-1 - \beta + \delta)^2 > 0$$

En las regiones I, II, III donde $\delta > \beta$, $|\mathfrak{S}_{P_3}| > 0$, $Tr\mathfrak{S}_{P_3} < 0$

En las regiones IV, V, VI donde $\delta < \beta$, $|\mathfrak{S}_{P_3}| < 0$, $Tr\mathfrak{S}_{P_3}$ puede ser positivo o negativo pero no interesa.

Para el punto $P_4 = \left(\frac{\delta + \beta\delta - \beta\gamma}{\beta(1 + \beta - \gamma)}, \frac{\beta - \delta}{\beta(1 + \beta - \gamma)} \right)$,

$$\mathfrak{I} = \begin{bmatrix} -\frac{\delta + \beta\delta - \beta\gamma}{\beta(1 + \beta - \gamma)} & -\frac{(1 + \beta)(\delta + \beta\delta - \beta\gamma)}{\beta(1 + \beta - \gamma)} \\ \frac{(\beta - \delta)(\beta - \gamma)}{\beta(1 + \beta - \gamma)} & \frac{(-\beta + \delta)\gamma}{\beta(1 + \beta - \gamma)} \end{bmatrix}$$

$$|\mathfrak{I}_{P_4}| = \frac{(\beta - \delta)(\delta + \beta\delta - \beta\gamma)}{\beta(1 + \beta - \gamma)} \quad \text{Tr} \mathfrak{I}_{P_4} = -\frac{\delta}{\beta} < 0$$

$$\text{Tr}^2 \mathfrak{I}_{P_4} - 4|\mathfrak{I}_{P_4}| = \left(\frac{\delta}{\gamma} \right)^2 - 4 \frac{(\beta - \delta)(\delta + \beta\delta - \beta\gamma)}{\beta(1 + \beta - \gamma)}$$

En la región I

$$(\beta - \delta) < 0$$

$$\beta\delta + \delta - \beta\gamma > 0 \text{ Ya que } \delta > \gamma$$

$$1 + \beta - \gamma < 0 \text{ o } 1 + \beta - \gamma > 0$$

Por tanto si $1 + \beta - \gamma < 0, x_4 < 0, y_4 > 0$ en cuyo caso $|\mathfrak{I}_{P_4}| > 0$, es decir P_4 es un atractor.

Similarmenete si $1 + \beta - \gamma > 0, y_4 < 0, x_4 > 0$ cuyo caso $|\mathfrak{I}_{P_4}| < 0$, es decir P_4 es un punto silla.

En la región II

$$(\beta - \delta) < 0$$

$$\beta\delta + \delta - \beta\gamma > 0 \text{ Prueba:}$$

$$\gamma < \frac{\delta(\beta+1)}{\beta} \rightarrow \beta\gamma < \delta(\beta+1) \rightarrow 0 < \beta\delta + \delta - \beta\gamma$$

$$\beta - \gamma < 0 \rightarrow 1 + \beta - \gamma < 0 \text{ o } 1 + \beta - \gamma > 0$$

Por tanto si $1 + \beta - \gamma < 0, x_4 < 0, y_4 > 0$ en cuyo caso $|\mathfrak{T}_{P_4}| > 0$, es decir P_4 es un atractor.

Similarmenete si $1 + \beta - \gamma > 0, y_4 < 0, x_4 > 0$ cuyo caso $|\mathfrak{T}_{P_4}| < 0$, es decir P_4 es un punto silla.

En la región III

$$(\beta - \delta) < 0$$

$$\beta\delta + \delta - \beta\gamma < 0 \text{ Prueba:}$$

$$\gamma > \frac{\delta(\beta+1)}{\beta} \rightarrow \beta\gamma > \delta(\beta+1) \rightarrow 0 > \beta\delta + \delta - \beta\gamma$$

$$1 + \beta - \gamma < 0 \text{ Ya que } 1 + \beta - \gamma < \delta + \frac{\delta}{\beta} - \gamma < 0 \text{ Prueba:}$$

$$\begin{aligned} \beta < \delta &\rightarrow \frac{\delta}{\beta} > 1 \rightarrow \frac{\delta}{\beta} > \frac{\beta+1}{\beta+1} \rightarrow \frac{\delta(\beta+1)}{\beta} > \beta+1 \\ &\rightarrow \delta + \frac{\delta}{\beta} > \beta+1 \rightarrow \delta + \frac{\delta}{\beta} - \gamma > \beta+1 - \gamma \end{aligned}$$

Por lo tanto $x_4 > 0, y_4 > 0, |\mathfrak{T}_{P_4}| < 0$, es decir P_4 es un punto silla.

En la región IV

$$(\beta - \delta) > 0$$

$\beta\delta + \delta - \beta\gamma < 0$ La prueba se hizo en la región III.

$$1 + \beta - \gamma < 0 \text{ o } 1 + \beta - \gamma > 0$$

Por tanto si $1 + \beta - \gamma > 0, x_4 < 0, y_4 > 0$ en cuyo caso $|\mathfrak{T}_{P_4}| < 0$, es decir P_4 es un punto silla.

Similarmenente si $1 + \beta - \gamma < 0, y_4 < 0, x_4 > 0$ en cuyo caso $|\mathfrak{T}_{P_4}| > 0$, es decir P_4 es un atractor.

En la región V

$$(\beta - \delta) > 0$$

$\beta\delta + \delta - \beta\gamma > 0$ La prueba se hizo en la región II.

$\beta(1 + \beta - \gamma) > 0$ Ya que $\beta(1 + \beta - \gamma) > \beta\delta + \delta - \beta\gamma$ Prueba:

$$\begin{aligned} \beta > \delta &\rightarrow \beta(\beta + 1) > \delta(\beta + 1) \rightarrow \beta(\beta + 1) > \delta(\beta + 1) \\ &\rightarrow \beta^2 + \beta > \beta\delta + \delta \rightarrow \beta^2 + \beta - \beta\gamma > \beta\delta + \delta - \beta\gamma \end{aligned}$$

Por lo tanto $x_4 > 0, y_4 > 0, |\mathfrak{T}_{P_4}| > 0$, es decir P_4 es un atractor.

En la región VI

$$(\beta - \delta) > 0$$

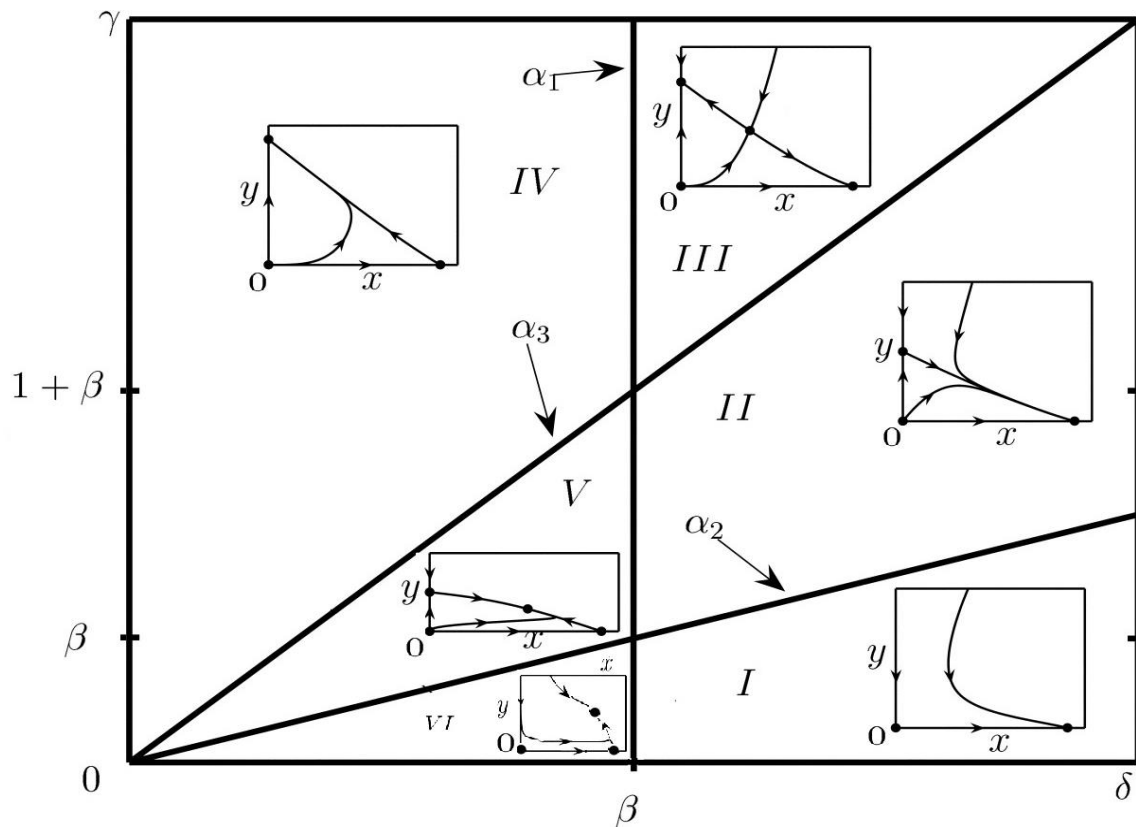
$\beta\delta + \delta - \beta\gamma > 0$ Ya que $\delta > \gamma$

$\beta(1 + \beta - \gamma) > 0$ Ya que $\beta > \gamma$

Por lo tanto $x_4 > 0, y_4 > 0, |\mathfrak{T}_{P_4}| > 0$, es decir P_4 es un atractor.

	$P_1 = (0,0)$	$P_2 = \left(0, 1 - \frac{\delta}{\gamma}\right)$	$P_3 = (1,0)$	$P_4 = \left(\frac{\delta + \beta\delta - \beta\gamma}{\beta(1 + \beta - \gamma)}, \frac{\beta - \delta}{\beta(1 + \beta - \gamma)}\right)$
Region I	punto silla	$y < 0$, nodo fuente	nodo estable	$x < 0, y > 0 \rightarrow$ nodo o espiral estables $y < 0, x > 0 \rightarrow$ punto silla
Region II	nodo fuente	punto silla	nodo estable	$x < 0, y > 0 \rightarrow$ nodo o espiral estables $y < 0, x > 0 \rightarrow$ punto silla
Region III	nodo fuente	nodo estable	nodo estable	punto silla
Region IV	nodo fuente	nodo estable	punto silla	$x < 0, y > 0 \rightarrow$ punto silla $y < 0, x > 0 \rightarrow$ nodo o espiral estables
Region V	nodo fuente	punto silla	punto silla	nodo o espiral estables
Region VI	punto silla	$y < 0$, nodo fuente	punto silla	nodo o espiral estables

La tabla resume el comportamiento del sistema en las diferentes regiones.



Retrato Fase-parámetro (tasa de mortalidad 0 para células no infectadas , $\beta > 0, \gamma > 0, \delta > 0$).

Las cotas entre dominios corresponden a cambios de comportamiento

$$P_4 = P_3 = (1,0) \text{ cuando } \delta = \beta, \quad P_2 = P_1 = (0,0) \text{ cuando } \delta = \gamma,$$

$$P_4 = P_2 = \left(0, \frac{1}{\beta + 1}\right) \text{ cuando } \gamma = \delta \frac{(\beta + 1)}{\beta} \quad \text{s.q. } \delta \neq \beta$$

Análisis de estabilidad del sistema en los puntos de intersección de las cotas $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$.

Para el primer punto de intersección, i.e. , $\delta = \beta$, $\gamma = \delta \frac{(\beta+1)}{\beta} \rightarrow \gamma = (\beta+1)$ el sistema resultante es:

$$\frac{dx}{d\tau} = x - x^2 - (\beta+1)xy,$$

$$\frac{dy}{d\tau} = -xy + y - (\beta+1)y^2$$

Para el cual P_4 no existe, En $P_1 = (0,0)$ se tiene una familia de rayos inestables,

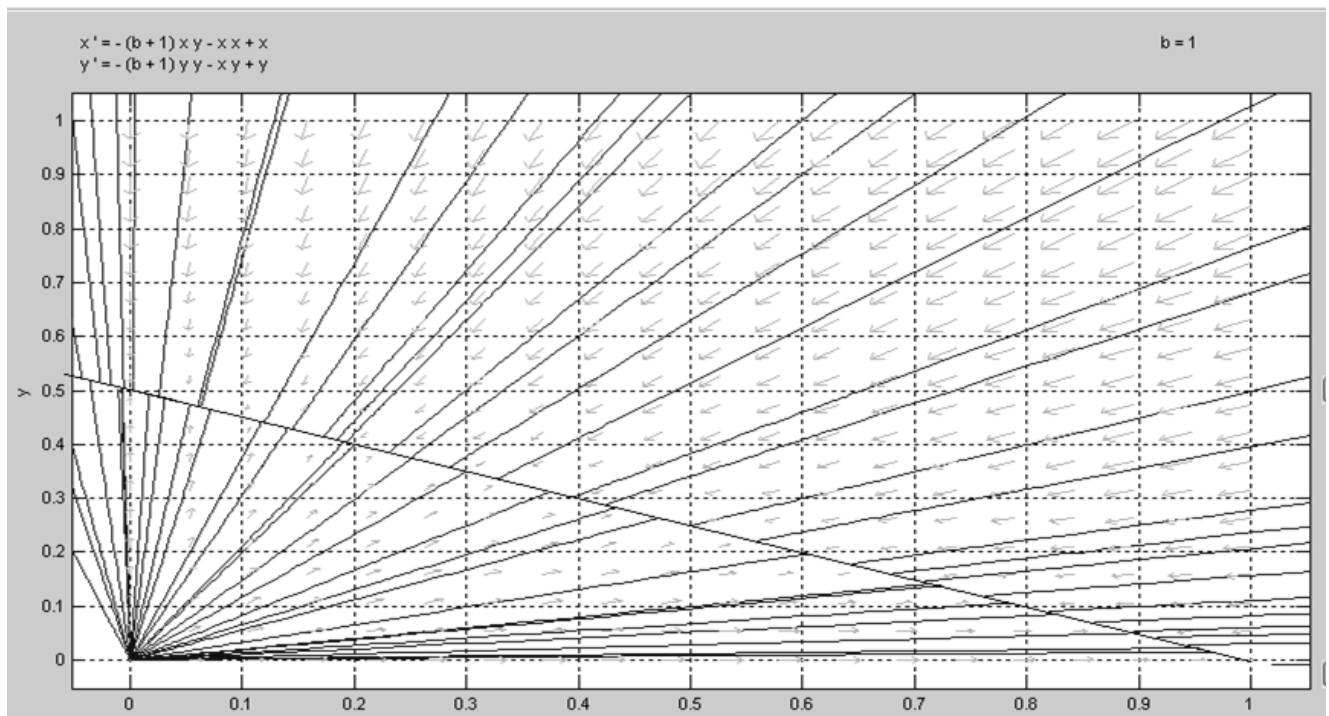
$P_2 = \left(0, \frac{1}{\beta+1}\right)$ y $P_3 = (1,0)$ forman parte de un conjunto atractor dado por

$$y = -\frac{1}{\beta+1}x + \frac{1}{\beta+1}.$$

Suponiendo $\frac{dx}{dy}$, se sabe que el retrato fase será una familia de rayos de la forma $y = c_1 x$,

donde c_1 es constante, que pasan por el origen ya que el gradiente de

$$\frac{dx}{dy} = \frac{x - x^2 - (\beta+1)xy}{-xy + y - (\beta+1)y^2} \text{ es } \frac{1}{x} dx - \frac{1}{y} dy.$$



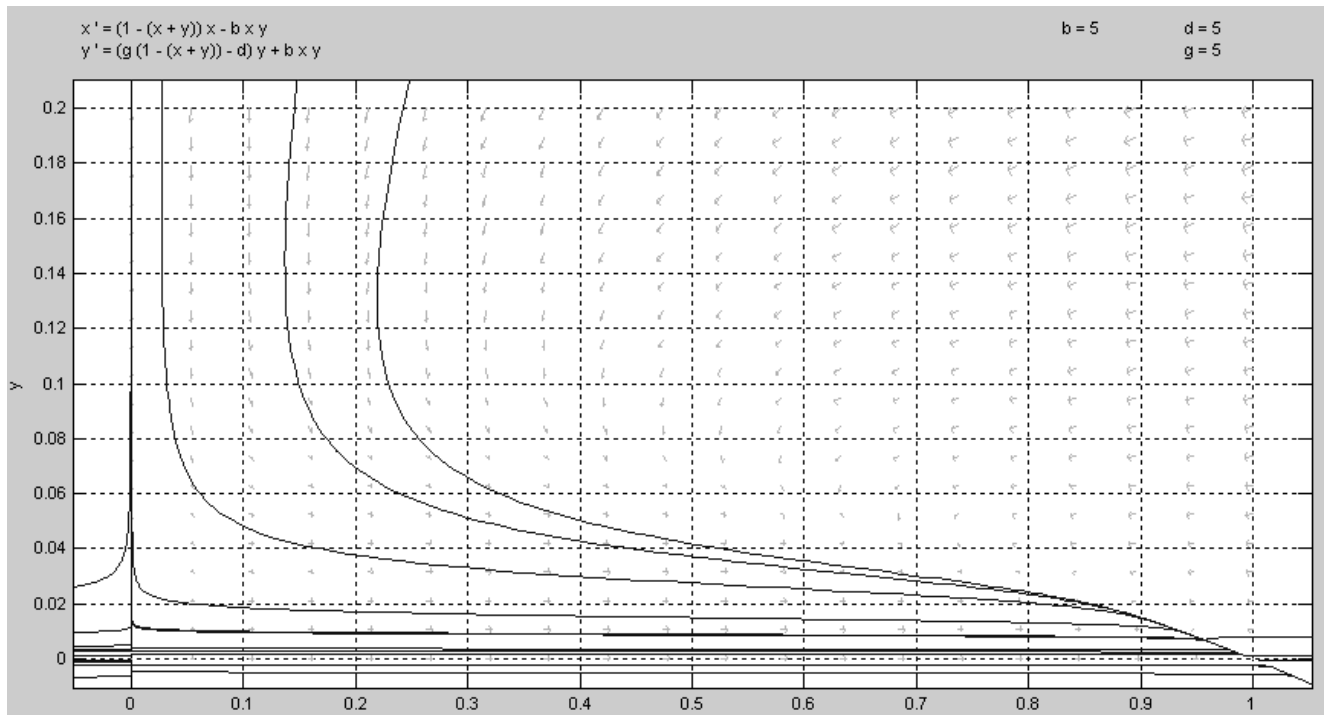
Para el segundo punto de intersección, i.e., $\delta = \beta = \gamma$ el sistema resultante es:

$$\frac{dx}{d\tau} = x - x^2 - (\beta + 1)xy,$$

$$\frac{dy}{d\tau} = -\beta y^2$$

Para el cual $P_2 = P_1 = (0,0)$ se tiene una familia de líneas paralelas inestables,

$P_4 = P_3 = (1,0)$ se tiene una familia de líneas paralelas estables.



Conclusiones:

Como se ha mencionado antes este modelo es un modelo simplificado del presentado por Wodarz , en tanto que ignora la dinámica de la población del virus así como la respuesta del sistema inmune, al tomarse en cuenta , se podría llegar a resultados más confiables de la interacción del virus con el tumor.

Si la tasa de mortalidad es nula para las células no infectadas... en la región I y II, eventualmente cualquier condición inicial llegara al punto $(K,0)$, lo cual quiere decir que no existirán células infectadas por el virus y se tendrán K células no infectadas que es la capacidad máxima de carga del tumor, en otras palabras la terapia no tiene ningún efecto aunque se suministren altas dosis del virus.

En la región III también se puede observar la misma situación pero dependiendo de las condiciones iniciales se podría llegar a un caso totalmente contrario, es decir donde no existen células no infectadas (todas están infectadas) pero nunca se alcanzara la carga máxima del tumor, lo cual da la posibilidad de controlar los parámetros para poder reducir el tamaño del tumor. En la realidad no sucede que toda la población de células se infecte por completo, esto puede ser debido mayormente a que no se consideraron algunos otros factores pero también se debe contemplar para que unidades de tiempo se tienen dichos parámetros, pues es totalmente relativo el tiempo que deberá pasar para que las poblaciones se vuelvan estables.

Con el mismo criterio se puede analizar la región IV la cual se caracteriza por la predominación de células infectadas.

En la región V y VI se puede observar que en general el sistema tiende a un punto de equilibrio donde también es posible reducir el tumor. Aunque en la realidad no se ha visto nunca el equilibrio entre ambas poblaciones, otra vez puede deberse a la falta de consideraciones (en los puntos de intersección entre las cotas también se puede observar un conjunto de puntos de equilibrio que dependerán de la condición inicial).

Los comportamientos en las Regiones I, II, III se deben entre otras cosas a que la tasa de infección es K veces menor a la tasa de muerte de las células infectadas por el virus, se puede asumir que las células infectadas mueren sin tener tiempo de infectar a otras, en las regiones IV, V, VI sucede que la tasa de infección es K veces mayor a la tasa de muerte de las células infectadas por el virus, por lo que se asume que las células infectadas infectan tantas antes de morir que eventualmente se llega a un equilibrio entre las dos poblaciones.

Referencias

Electrónicas

<http://www.innovateus.net/health/what-cell-mediated-immunity>

<http://www.biology-direct.com/content/1/1/6>

http://www.mathworks.com/programs/techkits/techkit_pai1_compbio_response.html?s_cid=SA_doc_simbiology_ipspot_kit&ref=BI_doc

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/8/3501.long>

<http://ije.oxfordjournals.org/>

Bibliografía:

Autores: Peter Alexander, Mary Jean Bahret, Judith Chaves, Gary Courts, Naomi Skolky D'Alessio, Título Biología, Editor Prentice Hall, 1992, N.º de páginas 717 páginas, páginas consultadas: 262-265.